

Клинический случай семейной доброкачественной хронической пузырчатки (болезни Хейли–Хейли)

Дюдюн А. Д., Романенко К. В., Горбунцов В. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Приведено наблюдение клинического случая семейной доброкачественной хронической пузырчатки (болезни Хейли–Хейли) и современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении дерматоза.

Ключевые слова: болезнь Хейли–Хейли, диагностика, клиника, лечение, семейная доброкачественная хроническая пузырчатка, этиопатогенез.

Приводим наблюдение семейной доброкачественной хронической пузырчатки (болезни Хейли–Хейли).

Больная М., 39 лет, обратилась в клинику для уточнения диагноза и лечения. Считает себя больной около 6 лет, когда в паховых складках начала ощущать мокнутие, зуд, болезненность и неприятный запах. Диагностирована «острая экзема», по поводу которой получала стандартную противоаллергическую терапию с улучшением. В последующем заболевание приняло хронический характер с обострениями летом. Спустя 2 года от начала заболевания после морских купаний и инсоляции высыпания появились также на боковых поверхностях шеи, разрешившиеся после смазывания их бетаметазоновой мазью.

Объективно. Болезненный процесс локализуется на коже паховых складок и наружных гениталий в виде эритематозных мацерированных бляшек с полициклическими очертаниями и размерами 4 см × 5 см и 6 см × 9 см, резко отграниченных от здоровой кожи. На поверхности бляшек видны красные мокнущие эрозии, местами – рыхлые корки желтого цвета. Пораженная поверхность их не только мацерирована и эродирована, но и прорезана глубокими извилистыми трещинами, характерными для болезни Хейли–Хейли. По периферии очагов видны одиночные вялые пузыри с мутным содержимым (фликтены) на эритематозной коже (Рис. на вкладке). Симптом Никольского отрицательный. В мазках-отпечатках поверхности эрозий помимо псевдомицелия (в культуре *Candida albicans*) и единичных стрепто- и стафилококков имеются акантолитические клетки. Последние отличались от клеток *Tzanck* отсутствием дегенеративных изменений, имели большую величину, были набухшими, содержали одно ядро без ядрышек. Клинический общий и биохимический анализы крови и мочи – без патологии. Анализы крови на сифилис, *HBS-Ag* и ВИЧ – отрицательны.

Для уточнения диагноза с согласия больной проведена биопсия пораженной кожи. Отмечены не-

равномерный акантоз и разрастание межсосочковых отростков эпидермиса, неравномерное развитие зернистого слоя. В шиповатом слое, преимущественно на границе его с базальным – множественное расщепление, щелевидные полости (лакуны) в результате акантолиза. Пузыри содержат акантолитические клетки. Сосочки дермы пальцевидно удлинены кверху (*villi*), ограничены одним слоем базальных клеток, проникают вверх в лакуны. Дерма умеренно отечна. В верхней ее трети – периваскулярные инфильтраты из гистиоцитов с наличием эозинофилов и плазматических клеток.

Сделано заключение: патогистологическая картина типична для болезни Хейли–Хейли.

С учетом клинико-лабораторных данных патогистологического исследования установлен окончательный диагноз: болезнь Хейли–Хейли, осложненная кандидозом.

В течение двух недель проведено лечение:

- Флуконазол – 100 мг 2 раза в день;
- Меропенем – 500 мг внутривенно каждые 8 часов, в течение 11 дней;
- Линекс – 1 капс. 3 раза в день;
- Диазолин – 1 табл. в день;
- Сорбифер-дурулес – 1 табл. 2 раза в день.

Наружно:

- анилиновые красители;
- мазь Тридерм.

Достигнуто значительное улучшение:

- уменьшились эритема и отечность очагов;
- эрозии интенсивно эпителизируются;
- субъективные ощущения не беспокоят;
- псевдомицелий и кокки в мазках-отпечатках отсутствуют.

В дальнейшем рекомендовано:

- диспансерный учет у дерматовенеролога по месту жительства;
- свести к минимуму такие провоцирующие факторы как жара, потение, трение; одежда должна быть мягкой, свободной и прохладной;
- эмоленты с антибактериальными добавками;

Рисунок к статье

Дюдюн А. Д., Романенко К. В., Горбунцов В. В.

**Клинический случай семейной доброкачественной хронической
пузырчатки (болезни Хейли–Хейли)**

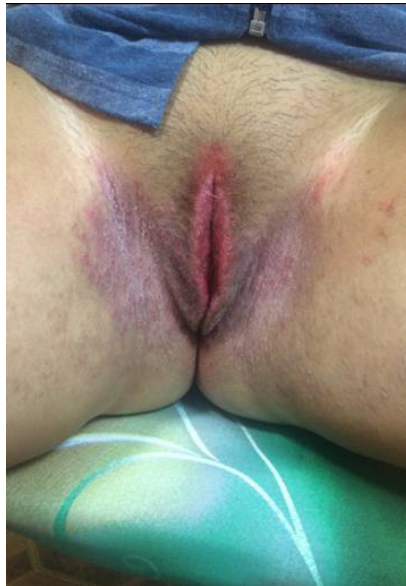


Рисунок 1

Рисунки к статье

Горбунцов В. В., Романенко К. В., Колесникова И. А., Дюдюн А. Д.

Клинический случай липоидного некробиоза



Рисунок 1

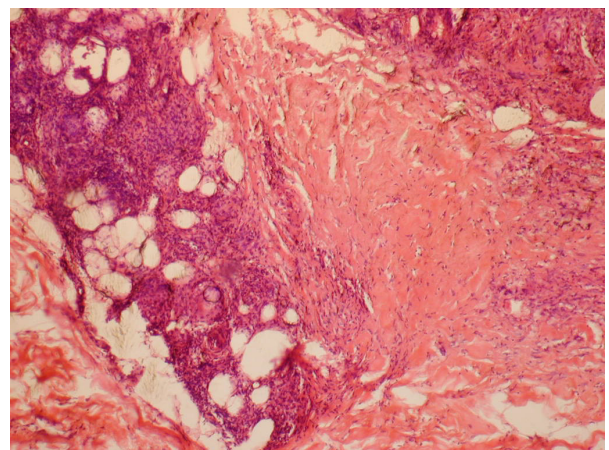


Рисунок 2

- топические кортикостероиды умеренно высокой активности в комбинации с антибиотиками и антимикотиками для контроля вторичной инфекции:

- 1) Тридерм;
- 2) Имакорт;
- 3) бетаметазон с гентамицином и клотримазолом;
- 4) аэрозоли и пенки с кортикостероидами и т. п.;

при длительном их использовании возможна атрофия кожи, нарастание ее хрупкости;

- анилиновые красители (1-процентный раствор эозина, или метиленовой сини, фукорцин);

При обострениях болезни Хейли–Хейли системно:

- кортикостероиды (20–40 мг в сутки в перерасчете на преднизолон);
- антибиотики и/или противогрибковые препараты для контроля вторичной инфекции;
- ароматические ретиноиды (Этретинат из расчета 0,5 мг/кг в сутки при распространенной болезни Хейли–Хейли).

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка – генодерматоз, частота которого составляет, как минимум, один случай на 50 тыс. населения; описана братьями Хейли в 1939 г. [3]. *H. Gougerot* (1950) оспаривает приоритет у *H. Haily* и *H. Haily* на основании описанных им случаев заболевания двух двоюродных братьев и их сыновей. У больных было буллезное поражение кожи, которое автор назвал «*pemphigus congenital familial hereditaire*» (*H. Gougerot et al*, 1933), сходное с вариантом *H. Haily* и *H. Haily* только по наличию пузырей и семейному характеру заболевания, и поэтому большинство дерматологов называют этот дерматоз «болезнью Хейли–Хейли» (*син.* – семейная доброкачественная хроническая пузырчатка).

Этиопатогенез. Дефектный ген *ATP2C1* при болезни Хейли–Хейли был идентифицирован на участке хромосомы 3q21–24. *ATP2C1* кодирует приводимый в действие АТФ-азой насос кальциевых каналов на мембране Гольджи, изоформу-1 секреторного пути Ca^{2+}/Mg^{2+} АТФазы (*SPCA1*). Болезнь Хейли–Хейли наследуется по доминантному признаку с полной пенетрацией и вызвана мутациями, инактивирующими один аллель гена *ATP2C1*. При болезни Хейли–Хейли сообщалось о примерно 100 мутациях, рассеянных по гену *ATP2C1*, но все еще не ясно, каким образом утрата одного функционального аллеля *ATP2C1* вызывает акантолиз. Ультраструктурные исследования выявляют разрушение десмосом.

Формированию пузырей на фоне разрушенных межклеточных связей способствуют механические, температурные, химические, аллергические, бактериальные, вирусные, лучевые и

другие провоцирующие воздействия.

Корреляций между генотипом и фенотипом не обнаружено, клинические признаки – вариабельные и встречаются у близких родственников в нескольких поколениях. Однако, описаны и спорадические случаи, как у мужчин, так и у женщин. Хотя мРНК гена *ATP2C1* экспрессирована повсеместно, болезнь Хейли–Хейли ограничена кожей, что объясняется тем, что кератиноциты могут быть более чувствительными к уровням *SPCA1*, чем другие клетки. УФВ-облучение и провоспалительные цитокины уменьшают экспрессию мРНК гена *ATP2C1* в культивированных нормальных кератиноцитах, но эту супрессию блокируют ретиноиды, кортикостероиды, циклоспорин, такролимус и витамин D_3 . Внешние факторы (УФВ, потливость, трение) могут понижать количество *SPCA1*, который локализуется в базальном слое нормального эпидермиса до критического уровня, что приводит к проявлению заболевания [1].

Клиника. Болезнь Хейли–Хейли обычно проявляется между вторым и четвертым десятилетиями жизни, несколько чаще у мужчин, преимущественно на участках трения (шея, подмышечные впадины, промежность, интрамаммарная и паховые области). Очаги поражения обычно немногочисленны и даже одиночны. При мозаичности типа 1 постзиготная мутация в *ATP2C1* может проявиться в форме одной или нескольких локализованных полос болезни Хейли–Хейли вдоль линий Блашко (так наз. «сегментарная форма» заболевания). Зуд, боль и неприятный запах являются типичными жалобами больных при обращении к врачу; при этом на видимо неизменной или гиперемизированной коже появляются пузыри плоской формы, округлых очертаний, с прозрачным содержимым, которое вскоре становится мутным. Вялая покрывка пузыря легко разрывается, обнажая болезненные розово-красные эрозии; в результате их группировки и слияния одна с другой, а также образования инфильтрата эрозии трансформируются в эрозивные эритематозные бляшки, фестончатых или причудливых очертаний с резкими границами. В их окружности иногда видны изолированные пузыри и эрозии. Бляшки и эрозии по периферии могут быть окаймлены воспалительным ободком, бахромкой отслаивающегося эпидермиса. Симптом Никольского положителен лишь у части больных и только в пределах очагов поражения. Размеры бляшек

обычно не превышают 5-7 см × 10-12 см. Изредка они становятся обширными, захватывая целые регионы кожного покрова (например, весь живот, промежность или ягодицы), редко – генерализованными с эритродермией. В кожных складках поверхность бляшек мацерирована и прорезана глубокими извилистыми трещинами, характерными для этого заболевания. На открытых участках мокнущая ярко-красная поверхность бляшек местами покрыта желтоватыми корками. Геморрагии и вторичное нагноение, нередко возникающие на поверхности бляшек, приводят к образованию зеленоватых и коричневых корок. Иногда образуются вегетации, веррукозные наслоения и изъязвление.

Крайне редкие случаи поражения конъюнктив, пищевода, полости рта и влагалища инициируются травмой или инфекцией.

У некоторых пациентов наблюдаются продольные белые полосы на ногтях, которые помогают подтвердить диагноз.

Общее состояние больных не нарушается, однако неприятный запах, зуд и боль, особенно в паховой области и промежности существенно нарушают качество их жизни.

Заболевание протекает доброкачественно десятилетиями, с обострениями (обычно летом), перемежающимися с полными или частичными ремиссиями. У некоторых пациентов болезнь Хейли–Хейли отступает в пожилом возрасте. Регресс очагов поражения сопровождается постэруптивной гиперпигментацией.

Гистология. Отмечаются щели и пузыри (лакуны) в надбазальной части эпидермиса вследствие акантолиза. Распространенная, но частичная утрата межклеточных контактов в эпидермисе создает картину «полуразрушенной кирпичной стены». В верхней части дермы – очаговые инфильтраты из лимфоидных клеток, гистиоцитов с примесью эозинофилов и плазматических клеток. В дне лакуны – сосочковые выросты дермы пальцевидной формы, покрытые одним слоем базальных клеток (так наз. *villi*) [2].

Диагностика. Заболеванию диагностируется на основании генеалогических данных, клинической симптоматики и гистологии. Помимо констатации семейного характера дерматоза, рекомендуется (по возможности) и генетическое консультирование.

Дифференциальный диагноз. Экзема или инфекция (бактериальная, грибковая, вирусная) являются наиболее частыми ошибочными диа-

гнозами кольцевидных или корковых бляшек болезни Хейли–Хейли.

Гипертрофическая интертригинозная болезнь Хейли–Хейли напоминает болезнь Дарье, но акантолиз при болезни Хейли–Хейли более распространенный, а дискератоз – менее выраженный, чем при болезни Дарье. Последняя обычно начинается в детском возрасте и постепенно прогрессирует.

Буллезная, или эрозивная форма болезни Хейли–Хейли может имитировать акантолитическую пузырчатку. От вульгарной и вегетирующей пузырчатки болезнь Хейли–Хейли отличается часто семейным характером, локализацией сыпи почти всегда в кожных складках, отсутствием поражения слизистых оболочек и дегенеративных изменений в акантолитических клетках. Симптом Никольского чаще отрицательный. Самочувствие больных остается удовлетворительным.

Болезнь Хейли–Хейли гениталий можно принять за остроконечные или широкие кондиломы, внутриэпителиальную неоплазию вульвы. Дифференциации помогает вирусологическое, серологическое и гистологическое исследования.

При болезни Хейли–Хейли диффузный акантолиз мальпигиева слоя не проявляется до полового созревания, а при врожденном эпидермолизе отсутствует связь между эпидермисом и дермой; нередко аномалии развития зубов, трещины языка, скудный волосяной покров, различные нервные и психические нарушения и др.

Терапия. Лечение затруднительно. Контролируемых исследований не проводилось. Рекомендации в литературе противоречивы; большинство основано на опыте одного-двух случаев без длительного последующего контроля. *S. Burge* и *A. Hovnanian* (2014) [1] суммировали литературные данные об эффективности различных терапевтических подходов, отнеся их в одну из трех групп (I, II, или III выбор):

а) первый выбор:

- 1) уменьшить трение и потоотделение;
- 2) эмоленты с антибактериальными добавками;
- 3) заменители мыла;
- 4) антисептические добавки для ванн;
- 5) местные кортикостероиды умеренно высокой и высокой фармакологической активности в сочетании с топическими или пероральными антибиотиками и/или противогрибковыми препаратами – для контроля вторичной инфекции.

б) облегчение боли – местно, или системно (некоторым пациентам даже показан морфин);

б) второй выбор:

1) местные кортикостероиды сверхвысокой фармакологической активности в комбинации с топическими или пероральными антибиотиками и/или противогрибковые препараты – для контроля вторичной инфекции;

2) преднизолон по 20-30 мг/день с постепенным снижением – для контроля обострений;

в) третий выбор (эффективность не доказана):

1) антистафилококковые антибиотики, например, низкие дозы тетрациклина в течение 6 месяцев или дольше;

2) местно – такролимус;

3) местно – такальцитол или кальцитриол;

4) местно – 5-фторурацил;

5) системно – циклоспорин 2,5 мг/кг;

6) системно – ретиноиды, начиная с низкой дозы – для минимизации осложнений;

7) метотрексат 10-15 мг в неделю;

8) эксцизия, лазерная хирургия или дермабразия;

9) ботулина токсин – уменьшает потоотделение при рецидивирующем, интертригиозном течении заболевания;

10) маммапластика – рекомендуется при тяжелом интрамаммарном поражении.

Заключение. Рекомендуется подозревать болезнь Хейли–Хейли у любого молодого взрослого с хроническими очагами «экземы» или «кандидоза» на участках трения на шее, в подмышечных впадинах и в паховой области, промежности. Для диагностики болезни Хейли–Хейли следует учитывать:

- семейный анамнез;

- ухудшающие состояние факторы: ношение тугих воротничков, жара, физическая нагрузка;

- поствоспалительная гиперпигментация (часто);

- продольные белые полосы на ногтях (редко; но при наличии помогают в постановке диагноза).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кац Л. А., Джилкрест Б. А. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике : в 3-х т. : пер. с англ. под общ. ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова : изд. 2-е. испр., перер., доп. М: Издательство Панфилова, 2015. Т. 1. 1168 с.
2. Торсуев Н. А., Шеклаков Н. Д., Романенко В. Н. Буллезные дерматозы. М.: Медицина, 1979. 296 с.
3. Haily H., Haily H. Familial benign chronic pemphigus. Arch. Dermatol. Syph. 1939. Vol. 39. P. 679 – 684.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СІМЕЙНОЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ХРОНІЧНОЇ ПУЗИРЧАТКИ (ХВОРОБИ ХЕЙЛІ–ХЕЙЛІ)

Дюдюн А. Д., Романенко К. В., Горбунцов В. В.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Наведено спостереження клінічного випадку сімейної доброякісної хронічної пухирчатки (хвороби Хейлі–Хейлі) та сучасні уявлення щодо етіопатогенезу, клініки, діагностики і лікування дерматозу.

Ключові слова: діагностика, етіопатогенез, клініка, лікування, сімейна доброякісна хронічна пухирчатка, хвороба Хейлі–Хейлі.

A CLINICAL CASE OF THE FAMILIAL BENIGN CHRONICUS PEMPHIGUS (MORBUS HAILEY AND HAILEY)

Dyudyun A. D., Romanenko K. V., Gorbuntsov V. V.

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine" SE

The observation of a clinical case of the familial benign chronicus pemphigus (morbus Hailey and Hailey), and current notion of etiopathogenesis, clinical presentations, diagnostics and treatment of the dermatosis have been presented.

Keywords: clinical presentation, diagnostics, etiopathogenesis, familial benign chronicus pemphigus, morbus Hailey and Hailey, treatment.

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Романенко Кирилл Всеволодович – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии.

Горбунцов Вячеслав Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».
doctorkvr@mail.ru